

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/082886 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 401/06**,
A61K 31/454, A61P 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001446

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Februar 2005 (14.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 010 132.9
27. Februar 2004 (27.02.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HEINRICH, Timo**
[DE/DE]; Franz-Gruber-Strasse 30, 64823 Gross-Umstadt
(DE). **BOETTCHER, Henning** [DE/DE]; Stiftstrasse 12,
64287 Darmstadt (DE). **LEIBROCK, Joachim** [DE/DE];
Muehlstrasse 91a, 64319 Pfungstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

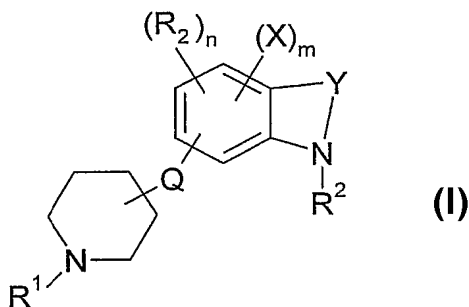
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: PIPERIDINDERIVATE



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I), wherein R¹, R², Q, X, Y, m and n are defined as in claim 1. The inventive compounds are potent 5-HT_{2A} antagonists and are suitable for use in the treatment of psychoses, schizophrenia, depression, neurological disorders, memory defects, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders such as bulimia, anorexia nervosa, PMS and/or for positively influencing obsessive-compulsive disorders (OCD).

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², Q, X, Y, m und n die in Anspruch (1) angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT_{2A}-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen,

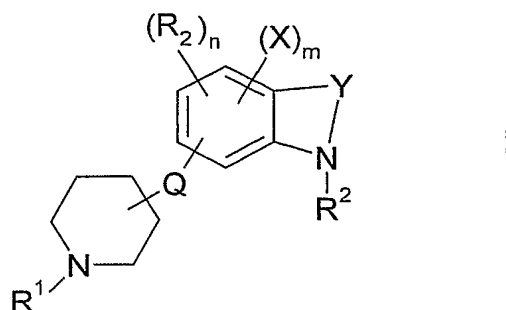
Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).



WO 2005/082886 A1

Piperidinderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

X H oder F, Cl, Br, I, CN, OCN, SCN, COR², COOR², CONR²R³,
Imidazolyl, Pyrrazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl,

Y -CHR²-CHR²- oder -CR²=CR²-,

Q O, OH, NH, NH², NR²R³, C=O, CHOH, CHNH₂, C=NH, CHOR²
oder CNR²R³,

R¹ einfach oder mehrfach durch X substituiertes verzweigtes oder
unverzweigtes Alkylcycloalkyl, Alkaryl oder Alkheteroaryl,

R² H oder lineares oder verzweigtes Alkyl oder Alkaryl,

R³ H oder R²,

und

m und n unabhängig voneinander 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate, Racemate, Enantiomere und Diastereomere
und deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit
wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur
Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physio-
logisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit

wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

5

Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A} Rezeptoren werden sowohl [³H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [³H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

15

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurreve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

35

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben.

In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.

5

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD; z.B. WO 9524194), Angstzuständen sowie physiologischen Veränderungen, die mit Angstzuständen einhergehen wie z.B. Tachycardie, Tremor oder Schwitzen (z.B. EP 319962), Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch wie z.B. von Alkohol, Opiaten, Nikotin, Psychostimulantien wie z.B. Kokain oder Amphetaminen (z.B. US 6004980), Sexualfunktionsstörungen, Schmerzzuständen aller Art und Fibromyalgie (z.B. WO 9946245).

20

25

30

35

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung extrapyramidaler Nebenwirkungen (extrapyramidal side effects EPS) bei der neuroleptischen Drogentherapie. EPS ist gekennzeichnet durch Parkinson-ähnliche Syndrome, Akathisie und dystonische Reaktionen (z.B. EP 337136). Weiter sind sie geeignet zur Behandlung der nervösen Anorexie, Angina, Reynaud's Phänomen, koronaren Vasospasmen, bei der Prophylaxe von Migräne (z.B. EP 208235), Schmerz und Neuralgien (z.B. EP 320983), zur Behandlung des Rett-Syndroms mit autistischen Charakterzügen, des

Asperger-Syndroms, des Autismus und autistischen Störungen, bei Konzentrationsmangelzuständen, Entwicklungsstörungen, Hyperaktivitätszuständen mit mentaler Unterentwicklung und stereotypen Verhaltenszuständen (z.B. WO 9524194).

5

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, thrombotischen Erkrankungen (z.B. WO 9946245), Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

10

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung cardiovasculärer Erkrankungen sowie extrapyramidalen Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung.

15

Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15).

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I werden bevorzugt zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Störung der serotonergen Transmission zurückzuführen sind verwendet: als Arzneimittel für Anxiolytika (soziale und generalisierte Angststörungen), Chorea Huntington, Tic-Störungen, schizotypen Persönlichkeitsstörungen, psychotischen und kognitiven Symptomen bei tardiver Dyskinesie, zur Schizophrenieprävention und Behandlung kognitiver Defizite bei Verwandten ersten Grades von schizophrenen Patienten, zur Behandlung bipolarer Störungen, als Adjuvans in der niedrigdosierten typischen, neuroleptischen Therapie, zur Behandlung der therapieresistenten Schizophrenie, der prodromalen Phase der Schizophrenie, von Überleitungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, von Substanzmissbrauch

35

und -abhängigkeitsstörungen sowie von dementiellen Verhaltensstörungen, Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorders OSD), als Antidepressiva, Antipsychotika, Antipsychotika bei Parkinson-Patienten, gegen Fettsucht und/oder bei Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
5 aller Art. Cardiovasculäre Störungen wie verschiedene Angina-Erkrankungen, Reynauds Syndrom, „intermittent claudication“, Herz- oder periphere Gefäßspasmen, Fibromyalgie, Herzarrhythmien, thrombotische Erkrankungen.

10 Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der
15 Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
20 Formel I gemäß Anspruch 1.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.
25

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
30

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I sowie deren Enantiomere sowie Diastereomere und deren Salze.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen
35 unabhängig voneinander sind.

Der Rest R^2 bedeutet Alkyl oder Alkaryl und hat 1 bis 12, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z.B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, ferner Trifluormethyl oder Pentafluorethyl. Alkaryl bedeutet vorzugsweise Alkylphenyl, insbesondere Benzyl oder Phenethyl.

R^1 ist vorzugsweise einfach X substituiertes Alkylcycloalkyl, insbesondere Alkylcyclohexyl oder Alkylcyclopentyl. Besonders bevorzugt sind Cycloxyethyl oder -methyl oder Cyclopentylethyl oder -methyl. Weiterhin bedeutet R^1 bevorzugt Alkaryl oder Alkheteroaryl, insbesondere Phenethyl, p-Fluorphenethyl, 1-(1-Methyl-2-phenylethyl)- oder 2-(4-Pyridyl)ethyl.

Q bedeutet bevorzugt C=O, CHOH oder CHNH₂.

X bedeutet vorzugsweise F, Cl, Br, CN, OCN, COR², COOR², CONH₂ oder Imdazolyl, insbesondere F, Cl, CN, COOR oder CONH₂.

Y ist vorzugsweise -CH₂-CH(R²)- oder -CH=CR²-, insbesondere -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH(CN)-, -CH=C(CN)-, -CH₂-CH(COCF₃)- oder -CH=C(COCF₃)-.

Bevorzugt ist die durch Y definierte Gruppe am unsubstituierten C-Atom mit N und das substituierte C-Atom mit dem aromatischen Ring verknüpft.

m und n bedeuten bevorzugt 1.

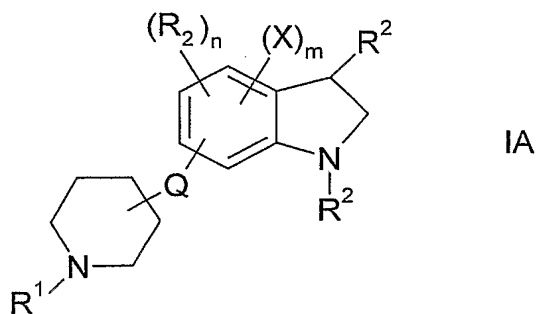
Die Piperidiny-Gruppe in den Verbindungen der Formel I ist bevorzugt die 3- oder 4-Position, insbesondere über die 4-Position an die Gruppe Q gebunden.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

5

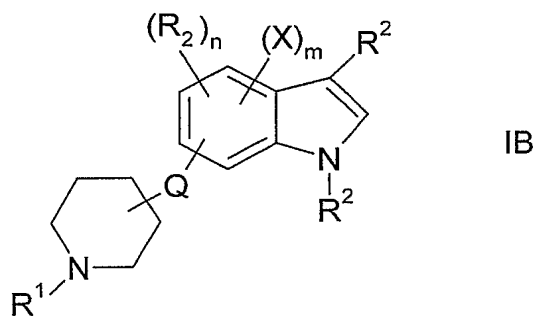
Bevorzugte Teilformeln der Formel I sind Formeln IA und IB:

10



IA

15



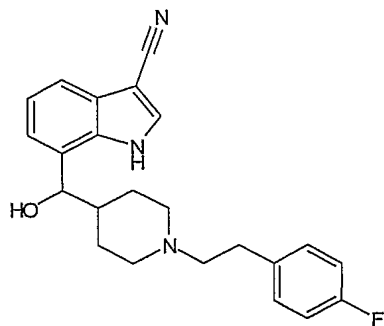
IB

20

25

Besonders bevorzugt sind die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen I1 bis I7:

30

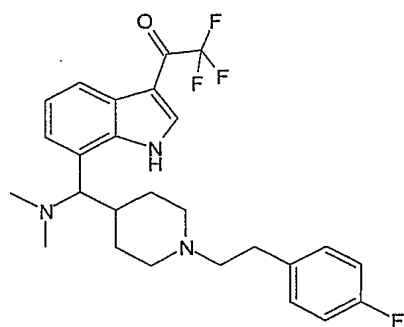


I1

35

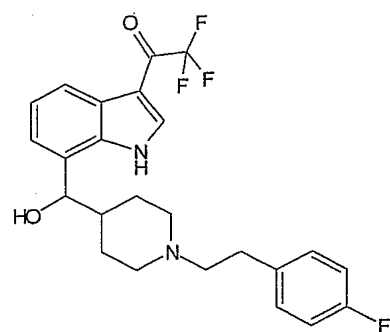
- 8 -

5



12

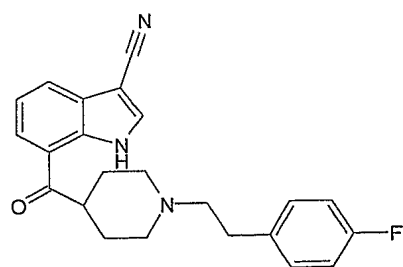
10



13

15

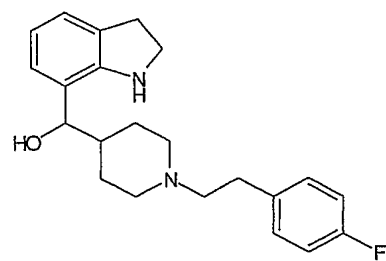
20



14

25

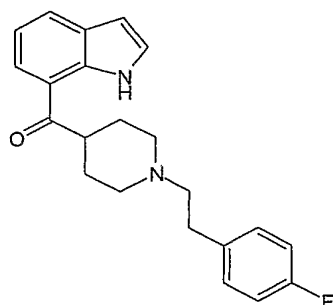
30



15

35

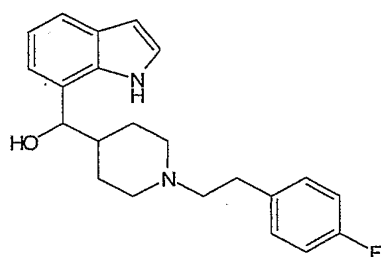
5



16

10

15



17

20

Sowie deren Salze, Solvate, Racemate, Enantiomere und Diastereomere und deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

Die Verbindungen der Formel 17 ist besonders bevorzugt.

30

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenk-

lichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungs-
gemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenk-
lichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-
Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen,
Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnis-
10 störungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer
Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser
Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven
Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder,
OCD).
- 15 Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der
Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen
kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die
enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit
den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanz-
20 liche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie
Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen
Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe,
Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen,
vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen,
25 Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes
oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die
erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten
verwendet werden.
- 30 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfs-
stoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel,
Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-
substanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie
können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe
35 enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

5 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

10 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, 15 Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, 25 trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

30

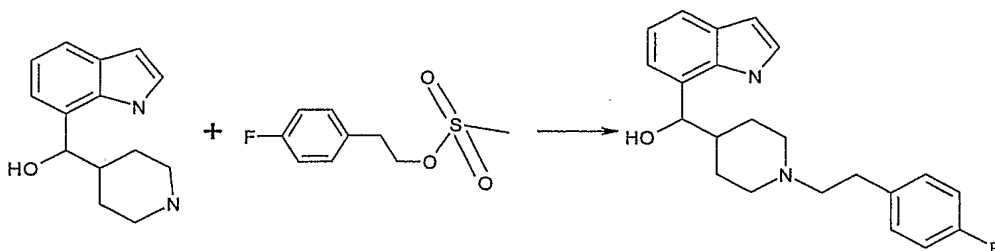
35

Beispiel 1

Synthese von 1-{1-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(1H-indol-7-yl)-methanol

5

10



15

Man löste 500 mg (2 mmol) (1H-Indol-7-yl)-piperidin-4-yl-methanol und 400 mg (2 mmol) Methansulfonsäure 2-(4-fluorophenyl)-ethylester mit 0,7 ml N-Ethyldiisopropylamin in 50 ml Acetonitril und erwärmt für 12 h auf 80°C. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Nach dem Neutralisieren mit 1N NaOH trennte man die organische Phase ab, trocknete über Na₂SO₄ und reinigte nach dem Einengen chromatographisch auf.

20

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F:0,2

Schmelzpunkt: 198,0-199,0°C

25

500 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,74 (br. s, 1H); 7,39 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,26 (t, 1H, J = 2,6 Hz); 7,22 (m, 2H); 7,06 (m, 2H), 6,99 (m, 1H); 6,94 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 6,99 (m, 1H); 6,94 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 6,39 (dd, 1H, J = 3,1 Hz, J = 1,9 Hz); 5,23 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,69 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, J = 4,0 Hz); 2,96 (br. d, 1H, J = 9,3 Hz); 2,68 (br. t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,44 (br. s, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,77 (br. s, 1H); 1,37-1,26 (m, 2H); 1,17 (m, 2H)

30

[M+H⁺] = 353

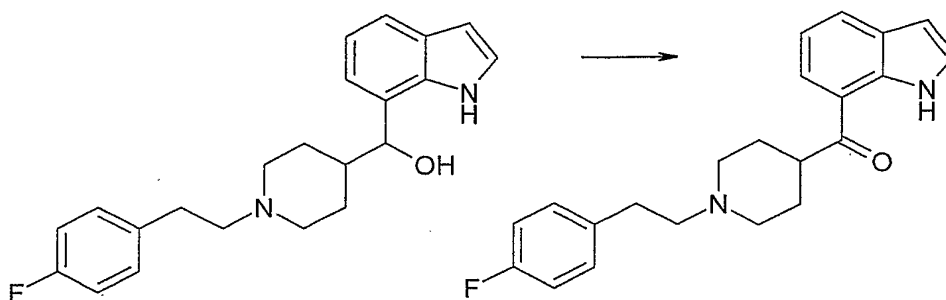
35

Beispiel 2

Synthese von 1-{1-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(1H-indol-7-yl)-methanone

5

10



15

20

Man löste 500 mg (1,4 mmol) 1-{1-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(1H-indol-7-yl)-methanol in 20 ml Dichlormethan und tropfte bei 0°C 5,3 ml einer 15%-igen Lösung von 1,1,1-Triacetoxy-1,1Dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on in Dichlormethan hinzu. Innerhalb von 3 h ließ man den Ansatz von 0°C auf RT erwärmen und gab die Suspension dann auf 20 ml Wasser. Nach dem alkalisieren mit 1N NaOH wurden die Phasen getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und nach dem Einengen chromatographisch aufgereinigt.

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F:0,4

25

Schmelzpunkt: 132,0-133,0°C

30

400 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,44 (br. s, 1H); 7,93 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 7,88 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,39 – 7,10 (m, 6H); 6,55 (dd, 1H, J = 1,9 Hz; J = 3,1 Hz); 3,53 (m, 1H); 3,01 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,17 (m, 2H); 1,84 – 1,61 (m, 4H).

235 MHz ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) –116,29 ppm

[M+H⁺] = 352

35

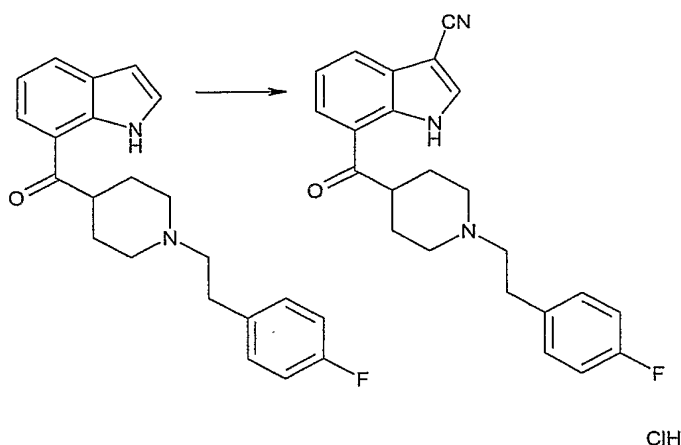
Beispiel 3

Synthese von 7-(1-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-methanoyl)-1H-indole-3-carbonitrile Hydrochlorid

5

10

15



20

25

30

Zu 10 ml DMF tropfte man unter Eiskühlung bei 20-30°C 650 mg (4,2 mmol) Phosphorylchlorid zu. Anschließend wurde bei RT eine Lösung aus 1,2 g (3,4 mmol) 1-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(1H-indol-7-yl)-methanon in 10 ml DMF zugetropft, wobei die Temperatur auf 60°C anstieg. Es wurde 1h bei 125°C gerührt. Anschließend tropfte man eine warme Lösung aus 0,5 g (7,2 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 5 ml DMF zu und rührte 15 Minuten bei 120°C nach. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und auf Eiswasser gegeben. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und chromatographisch aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden nach dem Entfernen des Eluenten im Vakuum in Aceton gelöst, mit ethanolischer Salzsäure auf pH=3 gestellt und die ausfallenden weißen Kristalle abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet.

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F :0,5

Schmelzpunkt: 274 – 276°C

35

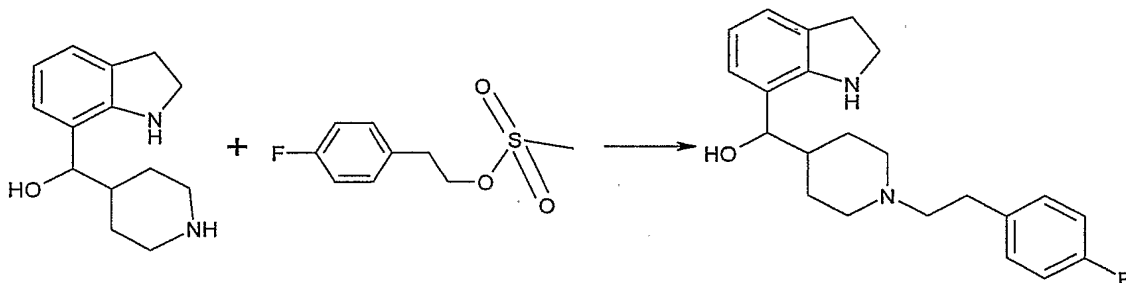
$[M+H^+] = 376$

500 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 12,39 (br. d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 10,84 (br. s, 1H); 8,26 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz); 8,20 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); 8,02 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); 7,45 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz); 7,36 (m, 2H); 7,19 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 3,66 (br. d, 2H, $J = 11,8$ Hz); 3,29 (m, 2H); 3,13 (m, 4H); 2,10 (m, 4H).

EA ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O} - \text{HCl}$) ges. C 67.1%, H 5.6%, N 10.2% gef. C 66.4%, H 5.7%, N 10.3%

Beispiel 4

Synthese von 1-(2,3-Dihydro-1H-indol-7-yl)-1-{1-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-methanol



Man löste 900 mg (4 mmol) (2,3-Dihydro-1H-indol-7-yl)piperidin-4-yl-methanol, 850 mg (4 mmol) Methansulfonsäure 2-(4-fluoro-phenyl)-ethylester mit 2 ml N-Ethyldiisopropylamin in 50 ml Acetonitril und erwärmte für 12 h auf 80°C. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Nach dem Neutralisieren mit 1N NaOH wurde die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Einengen chromatographisch aufgereinigt.

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F : 0,2

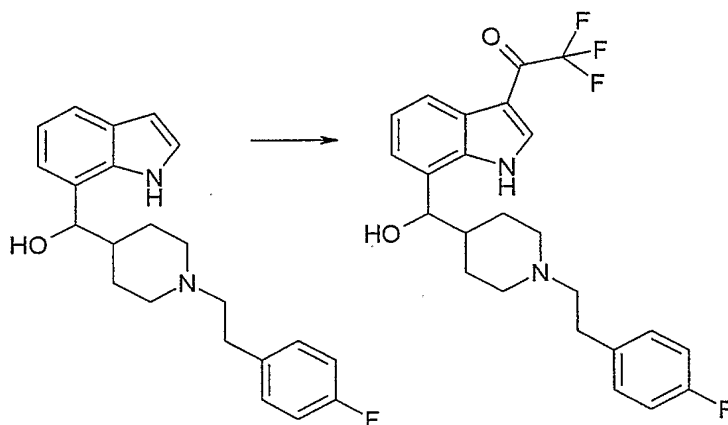
Schmelzpunkt: 151,5-153,0°C

400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7,23 (m, 2H); 7,07 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 6,84 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 6,50 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 5,13 (s, 1H); 4,99 (d, 1H, J = 3,49 Hz); 4,26 (dd, 1H, J = 3,32 Hz; J = 6,33 Hz); 3,41 (m, 1H); 2,95 (br. d, 1H, J = 10,00 Hz); 2,88 (m, 3H); 2,69 (m, 2H); 2,46 (m, 2H); 1,81 (m, 3H); 1,55 (br. s, 1H); 1,26 (m, 3H).

$[\text{M}+\text{H}^+] = 355$

Beispiel 5

Synthese von 2,2,2-Trifluoro-1-[7-({1-[2-(4-fluoro-phenyl)ethyl]-piperidin-4-yl}-hydroxy-methyl)-1H-indol-3-yl]ethanon



Man löste 1 g (3 mmol) {1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]piperidin-4-yl}-(1H-indol-7-yl) methanol mit 20 ml Trifluoressigsäureanhydrid in 10 ml THF. Es wurde 3 h bei RT gerührt und nachfolgend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man isolierte 1,3 g eines braunen Öls.

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F : 0,2

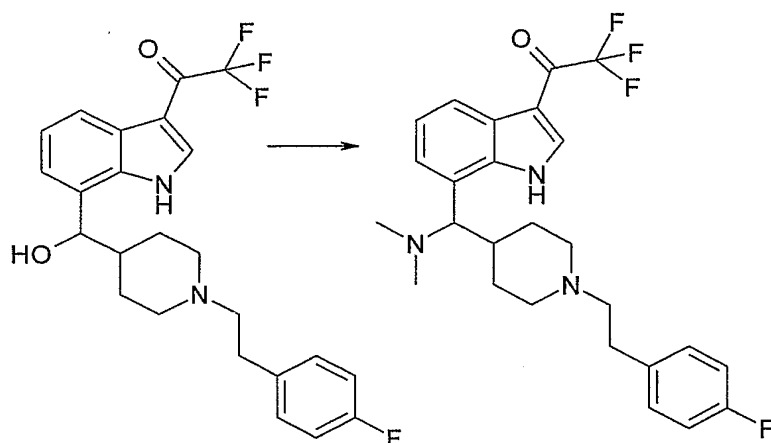
300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 12,34 (br. s, 1H); 8,27 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 8,09 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 7,4 Hz); 7,30 – 7,20 (m, 4H); 7,10 – 7,02 (m, 2H); 5,58 (br. s, 1H); 4,78 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 3,32 (br. s, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,67 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,62 (m, 1H); 1,33 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

75 MHz ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 173,92 (C=O); 158,97 (C-F); 137,00; 136,66; 134,16; 130,26; 130,16; 129,92; 126,11; 123,12; 122,25; 119,48; 114,85; 114,58; 108,61 (C-aromatisch); 118,81 (CF_3); 73,96 (C-OH); 59,79; 53,21; 53,09 ($\text{C}_3\text{-N}$); 42,88; 31,89; 28,09; 27,91 (C-alkyl).

235 MHz ^{19}F -NMR (DMSO- d_6) δ -114,45; -63,19

Beispiel 6

Synthese von 1-[7-(Dimethylamino-{1-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]piperidin-4-yl)methyl}-1H-indol-3-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanon



Zu 10 ml DMF wurden unter Eiskühlung bei 20-30°C 550 mg (3,6 mmol) Phosphorylchlorid getropft. Anschließend wurde bei RT eine Lösung aus 1,3 g (2,9 mmol) 2,2,2-Trifluoro-1-[7-({1-[2-(4-fluoro-phenyl)ethyl]-piperidin-4-yl}-hydroxy-methyl)-1H-indol-3-yl]ethanon in 10 ml DMF zugetropft, wobei die Temp. auf 60°C anstieg. Man ließ 1h bei 125°C nachrühren und gab dann eine warme Lösung aus 0,5 g (6,5 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 5 ml DMF hinzu. Es wurde 15 Min. bei 120°C nachgerührt.

Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt war goss man es auf Eiswasser, alkalisierte mit NaOH, und extrahierte anschließend mit Ethylacetat. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt.

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F :0,1

5 250 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 12,52 (br. s, 1H); 8,33 (d, 1H, $J = 1,9\text{ Hz}$); 8,12 (dd, 1H, $J = 1,0\text{ Hz}$, $J = 7,9\text{ Hz}$); 7,33 (t, 1H, $J = 7,6\text{ Hz}$); 7,19 (m, 3H); 7,08 – 7,01 (m, 2H); 3,79 (d, 1H, $J = 7,8\text{ Hz}$); 3,31 (br. s, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,66 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,59 (m, 1H); 1,30 (m, 2H); 1,20 (m, 1H).

10 235 MHz ^{19}F -NMR (DMSO- d_6) δ -116,75; -72,70

Die Produkte können als Therapeutika, Diagnostika oder als Reagenzien
Verwendung finden. Sie können an Mensch oder Tier lokal oder
systemisch, oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan,
15 transdermal, nasal, buccal oder iontophoretisch gegeben werden, das
schließt Formulierungen in Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen,
Liposomen, Salben, Pasten, bioabbaubaren Polymeren oder als
Nanopartikel, Tabletten, Kapseln oder Pillen, Granulate oder Puder, als
Aerosol zum Inhalieren, als intranasale Tropfen oder Sprays ein wobei
20 auch weitere Formulierungen denkbar sind.

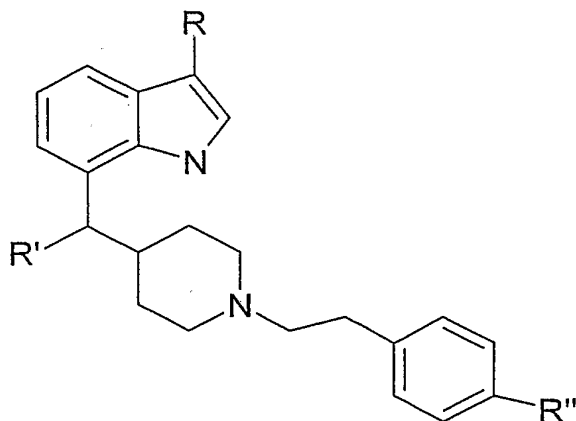
Analog werden die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen unter
Verwendung der entsprechenden Vorstufen erhalten:

25

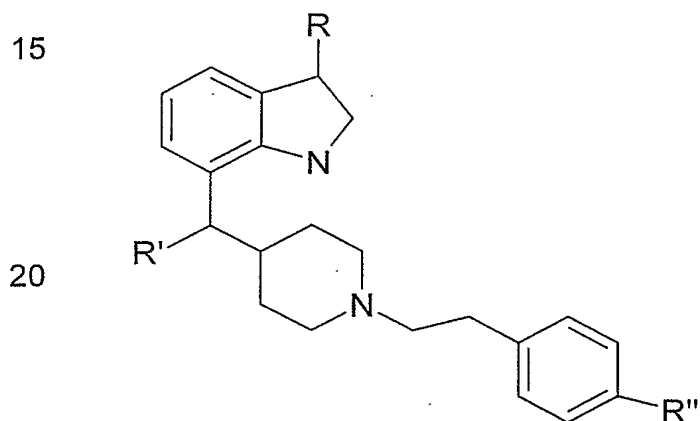
Beispiele 7 - 17

30

35



	R	R'	R''
7	F	OH	F
8	F	NH ₂	F
9	OCN	OH	F
10	OCN	N(CH ₃) ₂	F
11	F	OH	CN
12	F	NH ₂	CN
13	OCN	OH	CN
14	OCN	N(CH ₃) ₂	CN
15	COCF ₃	OH	CN
16	COCF ₃	NH ₂	CN
17	COCF ₃	N(CH ₃) ₂	CN

Beispiele 18 - 28

	R	R'	R''
18	F	OH	F
19	F	NH ₂	F
20	OCN	OH	F
21	OCN	N(CH ₃) ₂	F
22	F	OH	CN
23	F	NH ₂	CN
24	OCN	OH	CN
25	OCN	N(CH ₃) ₂	CN
26	COCF ₃	OH	CN
27	COCF ₃	NH ₂	CN
28	COCF ₃	N(CH ₃) ₂	CN

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g
Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit
2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser
abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält
5 mg Wirkstoff.

10 **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15 **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0.1 g
Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt
auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese
20 Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline
unter aseptischen Bedingungen.

25

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kar-
toffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher
Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff
30 enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher
Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant
35 und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

5 Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

10

15

20

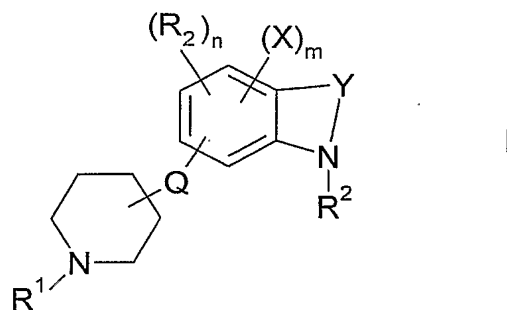
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

X H oder F, Cl, Br, I, CN, OCN, SCN, COR², COOR²,
CONR²R³, Imidazolyl, Pyrrazolyl, Triazolyl oder
Tetrazolyl,

Y -CHR²-CHR²- oder -CR²=CR²-,

Q O, OH, NH, NH², NR²R³, C=O, CHOH, CHNH₂, C=NH,
CHOR² oder CNR²R³,

R¹ einfach oder mehrfach durch X substituiertes verzweigtes
oder unverzweigtes Alkylcycloalkyl, Alkaryl oder
Alkheteroaryl,

R² H oder lineares oder verzweigtes Alkyl oder Alkaryl,

R³ H oder R²,

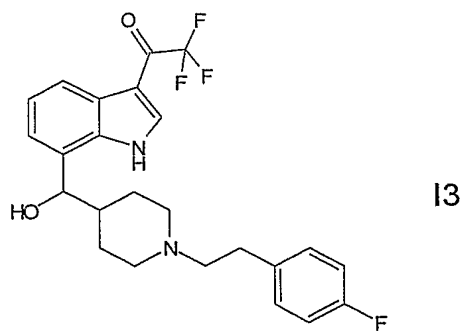
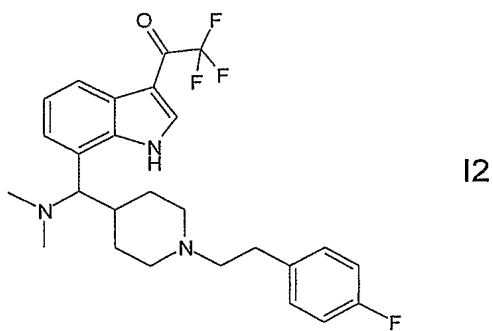
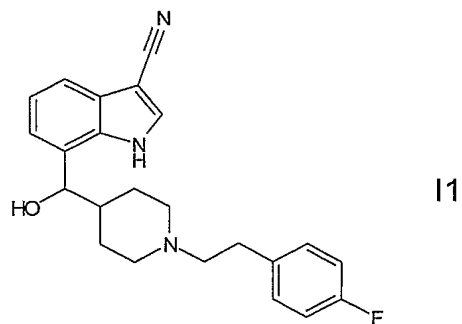
und

m und n unabhängig voneinander 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate, Racemate, Enantiomere und
Diastereomere und deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen der Formel I ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus den Verbindungen I1 bis I7:



O=C1C(=O)N(C1Cc2ccccc2)CCN(CCN3CCCCC3C(O)C4C5=CC=CC=C5N4)c6ccc(F)cc6

15

O=C(c1ccc2c(c1)c[nH]2)C3CCN(CC3)CCc4ccc(F)cc4

16

17

35

- 5
3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, als Arzneimittel.
4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 10
5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, Panikattacken, nervöser Anorexie, 15 Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, des prämenstrualen Syndroms, zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).
- 20
6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
- 25
7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 30
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, Panikattacken, 35 nervöser Anorexie, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, des prämenstrualen Syndroms, zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der

Folgen cerebraler Infarktgeschehen wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001446

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/06 A61K31/454 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 320 983 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 21 June 1989 (1989-06-21) cited in the application claims 1,8-20	1-8
A	WO 99/11641 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; MAXEY, ROBERT, JAMES; ROWLEY, MICHAEL; VA) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application claims 1-9,13	1-8
A	WO 95/24194 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 14 September 1995 (1995-09-14) cited in the application claims	1-8
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2005

Date of mailing of the international search report

06/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001446

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 319 962 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 14 June 1989 (1989-06-14) cited in the application claim 1 -----	1-8
A	WO 99/46245 A (HOECHST MARION ROUSSEL, INC; HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 16 September 1999 (1999-09-16) cited in the application claims 3,9,65,79,80 -----	1-8
A	EP 0 337 136 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 18 October 1989 (1989-10-18) cited in the application claims -----	1-8
A	EP 0 208 235 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 14 January 1987 (1987-01-14) cited in the application claims 1-8,12-17 -----	1-8
A	WO 02/44168 A (SCIOS INC) 6 June 2002 (2002-06-06) claims 1,10,20,28,30-32,63 -----	1-3,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001446

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0320983	A	21-06-1989	US 5093341 A	03-03-1992
			AR 246257 A1	29-07-1994
			AT 124397 T	15-07-1995
			AU 2700088 A	22-06-1989
			CA 1322007 C	07-09-1993
			CN 1033805 A	12-07-1989
			DE 3854077 D1	03-08-1995
			DE 3854077 T2	02-11-1995
			DK 698088 A	18-06-1989
			EP 0320983 A2	21-06-1989
			ES 2076155 T3	01-11-1995
			FI 885827 A	18-06-1989
			GR 3017481 T3	31-12-1995
			HU 52051 A2	28-06-1990
			HU 203534 B	28-08-1991
			HU 50121 A2	28-12-1989
			IE 66733 B1	24-01-1996
			JP 1197469 A	09-08-1989
			JP 2835731 B2	14-12-1998
			NO 885607 A ,B,	19-06-1989
			NZ 227323 A	29-01-1991
			PH 27447 A	02-07-1993
			PH 27519 A	18-08-1993
			PT 89249 A ,B	29-12-1989
			US 5166211 A	24-11-1992
			US 5286866 A	15-02-1994
			ZA 8809281 A	27-09-1989
WO 9911641	A	11-03-1999	AU 8871898 A	22-03-1999
			WO 9911641 A1	11-03-1999
			US 6316468 B1	13-11-2001
WO 9524194	A	14-09-1995	US 5618824 A	08-04-1997
			AU 690968 B2	07-05-1998
			AU 1869495 A	25-09-1995
			CA 2183954 A1	14-09-1995
			CN 1143321 A	19-02-1997
			EP 0749309 A1	27-12-1996
			FI 963511 A	06-09-1996
			HU 75317 A2	28-05-1997
			IL 112895 A	31-12-1999
			JP 9510441 T	21-10-1997
			NO 963731 A	06-11-1996
			NZ 281768 A	23-02-2001
			WO 9524194 A1	14-09-1995
			ZA 9501797 A	03-12-1996
EP 0319962	A	14-06-1989	AU 2659088 A	15-06-1989
			DK 689188 A	11-06-1989
			EP 0319962 A2	14-06-1989
			JP 2138214 A	28-05-1990
			ZA 8809110 A	30-08-1989
WO 9946245	A	16-09-1999	AU 755436 B2	12-12-2002
			AU 2998899 A	27-09-1999
			BR 9909260 A	21-11-2000
			CA 2322501 A1	16-09-1999
			CA 2492600 A1	16-09-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001446

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9946245	A	CA 2493173 A1	16-09-1999
		CA 2493546 A1	16-09-1999
		CA 2493559 A1	16-09-1999
		CN 1300280 A	20-06-2001
		EP 1192134 A2	03-04-2002
		HU 0400889 A2	30-08-2004
		JP 2002506059 T	26-02-2002
		MA 25515 A1	01-10-2002
		NO 20004545 A	13-11-2000
		NZ 506807 A	28-03-2003
		NZ 506896 A	30-06-2003
		NZ 523652 A	30-04-2004
		WO 9946245 A2	16-09-1999
		ZA 9901907 A	13-09-1999
EP 0337136	A	18-10-1989	
		AU 3133889 A	21-09-1989
		DK 128589 A	18-09-1989
		EP 0337136 A2	18-10-1989
		JP 1275530 A	06-11-1989
		ZA 8901901 A	29-11-1989
EP 0208235	A	14-01-1987	
		AR 241904 A1	29-01-1993
		AR 242184 A1	31-03-1993
		AT 49403 T	15-01-1990
		AU 590582 B2	09-11-1989
		AU 5931886 A	08-01-1987
		CA 1280421 C	19-02-1991
		CN 86104408 A ,C	20-05-1987
		DE 3668167 D1	15-02-1990
		DK 312386 A	03-01-1987
		EP 0208235 A1	14-01-1987
		ES 2000299 A6	16-02-1988
		FI 862801 A ,B,	03-01-1987
		GR 861699 A1	31-10-1986
		HU 41387 A2	28-04-1987
		IE 58460 B1	22-09-1993
		IL 79266 A	29-04-1990
		JP 1978101 C	17-10-1995
		JP 6055720 B	27-07-1994
		JP 62005955 A	12-01-1987
		KR 9001184 B1	27-02-1990
		NO 862661 A ,B,	05-01-1987
		NZ 216689 A	27-07-1989
		PH 22141 A	01-06-1988
		PH 23184 A	29-05-1989
		PH 23187 A	29-05-1989
		PH 23196 A	29-05-1989
		PT 82890 A ,B	01-08-1986
		US 4783471 A	08-11-1988
		US 4912117 A	27-03-1990
		US 5021428 A	04-06-1991
		US 5169096 A	08-12-1992
		ZA 8604772 A	25-02-1987
WO 0244168	A	06-06-2002	
		AU 3765702 A	11-06-2002
		CA 2429382 A1	06-06-2002
		EP 1339708 A2	03-09-2003
		JP 2004536779 T	09-12-2004

¹Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/001446

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0244168 A		WO 0244168 A2	06-06-2002
		US 2003100588 A1	29-05-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001446

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/06 A61K31/454 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 320 983 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 21. Juni 1989 (1989-06-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,8-20	1-8
A	WO 99/11641 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; MAXEY, ROBERT, JAMES; ROWLEY, MICHAEL; VA) 11. März 1999 (1999-03-11) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9,13	1-8
A	WO 95/24194 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 14. September 1995 (1995-09-14) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-8
	----- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001446

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 319 962 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 14. Juni 1989 (1989-06-14) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-8
A	WO 99/46245 A (HOECHST MARION ROUSSEL, INC; HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 16. September 1999 (1999-09-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 3,9,65,79,80 -----	1-8
A	EP 0 337 136 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 18. Oktober 1989 (1989-10-18) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche -----	1-8
A	EP 0 208 235 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC) 14. Januar 1987 (1987-01-14) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-8,12-17 -----	1-8
A	WO 02/44168 A (SCIOS INC) 6. Juni 2002 (2002-06-06) Ansprüche 1,10,20,28,30-32,63 -----	1-3,6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001446

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0320983 A	21-06-1989	US 5093341 A	03-03-1992
		AR 246257 A1	29-07-1994
		AT 124397 T	15-07-1995
		AU 2700088 A	22-06-1989
		CA 1322007 C	07-09-1993
		CN 1033805 A	12-07-1989
		DE 3854077 D1	03-08-1995
		DE 3854077 T2	02-11-1995
		DK 698088 A	18-06-1989
		EP 0320983 A2	21-06-1989
		ES 2076155 T3	01-11-1995
		FI 885827 A	18-06-1989
		GR 3017481 T3	31-12-1995
		HU 52051 A2	28-06-1990
		HU 203534 B	28-08-1991
		HU 50121 A2	28-12-1989
		IE 66733 B1	24-01-1996
		JP 1197469 A	09-08-1989
		JP 2835731 B2	14-12-1998
		NO 885607 A ,B,	19-06-1989
		NZ 227323 A	29-01-1991
		PH 27447 A	02-07-1993
		PH 27519 A	18-08-1993
		PT 89249 A ,B	29-12-1989
		US 5166211 A	24-11-1992
		US 5286866 A	15-02-1994
		ZA 8809281 A	27-09-1989
WO 9911641 A	11-03-1999	AU 8871898 A	22-03-1999
		WO 9911641 A1	11-03-1999
		US 6316468 B1	13-11-2001
WO 9524194 A	14-09-1995	US 5618824 A	08-04-1997
		AU 690968 B2	07-05-1998
		AU 1869495 A	25-09-1995
		CA 2183954 A1	14-09-1995
		CN 1143321 A	19-02-1997
		EP 0749309 A1	27-12-1996
		FI 963511 A	06-09-1996
		HU 75317 A2	28-05-1997
		IL 112895 A	31-12-1999
		JP 9510441 T	21-10-1997
		NO 963731 A	06-11-1996
		NZ 281768 A	23-02-2001
		WO 9524194 A1	14-09-1995
		ZA 9501797 A	03-12-1996
EP 0319962 A	14-06-1989	AU 2659088 A	15-06-1989
		DK 689188 A	11-06-1989
		EP 0319962 A2	14-06-1989
		JP 2138214 A	28-05-1990
		ZA 8809110 A	30-08-1989
WO 9946245 A	16-09-1999	AU 755436 B2	12-12-2002
		AU 2998899 A	27-09-1999
		BR 9909260 A	21-11-2000
		CA 2322501 A1	16-09-1999
		CA 2492600 A1	16-09-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001446

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9946245 A		CA 2493173 A1	16-09-1999
		CA 2493546 A1	16-09-1999
		CA 2493559 A1	16-09-1999
		CN 1300280 A	20-06-2001
		EP 1192134 A2	03-04-2002
		HU 0400889 A2	30-08-2004
		JP 2002506059 T	26-02-2002
		MA 25515 A1	01-10-2002
		NO 20004545 A	13-11-2000
		NZ 506807 A	28-03-2003
		NZ 506896 A	30-06-2003
		NZ 523652 A	30-04-2004
		WO 9946245 A2	16-09-1999
		ZA 9901907 A	13-09-1999
EP 0337136 A	18-10-1989	AU 3133889 A	21-09-1989
		DK 128589 A	18-09-1989
		EP 0337136 A2	18-10-1989
		JP 1275530 A	06-11-1989
		ZA 8901901 A	29-11-1989
EP 0208235 A	14-01-1987	AR 241904 A1	29-01-1993
		AR 242184 A1	31-03-1993
		AT 49403 T	15-01-1990
		AU 590582 B2	09-11-1989
		AU 5931886 A	08-01-1987
		CA 1280421 C	19-02-1991
		CN 86104408 A ,C	20-05-1987
		DE 3668167 D1	15-02-1990
		DK 312386 A	03-01-1987
		EP 0208235 A1	14-01-1987
		ES 2000299 A6	16-02-1988
		FI 862801 A ,B,	03-01-1987
		GR 861699 A1	31-10-1986
		HU 41387 A2	28-04-1987
		IE 58460 B1	22-09-1993
		IL 79266 A	29-04-1990
		JP 1978101 C	17-10-1995
		JP 6055720 B	27-07-1994
		JP 62005955 A	12-01-1987
		KR 9001184 B1	27-02-1990
		NO 862661 A ,B,	05-01-1987
		NZ 216689 A	27-07-1989
		PH 22141 A	01-06-1988
		PH 23184 A	29-05-1989
		PH 23187 A	29-05-1989
		PH 23196 A	29-05-1989
		PT 82890 A ,B	01-08-1986
		US 4783471 A	08-11-1988
		US 4912117 A	27-03-1990
		US 5021428 A	04-06-1991
		US 5169096 A	08-12-1992
		ZA 8604772 A	25-02-1987
WO 0244168 A	06-06-2002	AU 3765702 A	11-06-2002
		CA 2429382 A1	06-06-2002
		EP 1339708 A2	03-09-2003
		JP 2004536779 T	09-12-2004

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP2005/001446

06-06-2002
29-05-2003